

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005年8月18日 (18.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/074938 A1(51) 国際特許分類⁷:
9/00, 9/10 // C07D 401/12

A61K 31/501, A61P

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 西山 浩史
(NISHIYAMA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3490218 埼玉県南
埼玉郡白岡町大字白岡 1470 日産化学工業株
式会社 生物科学研究所内 Saitama (JP). 首藤 典正
(SHUDO, Norimasa) [JP/JP]; 〒3490218 埼玉県南
埼玉郡白岡町大字白岡 1470 日産化学工業株
式会社 生物科学研究所内 Saitama (JP). 水流添 暢智
(TSURUZOE, Nobutomo) [JP/JP]; 〒3490218 埼玉県
南埼玉郡白岡町大字白岡 1470 日産化学工業株
式会社 生物科学研究所内 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/001518

(22) 国際出願日:

2005年2月2日 (02.02.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

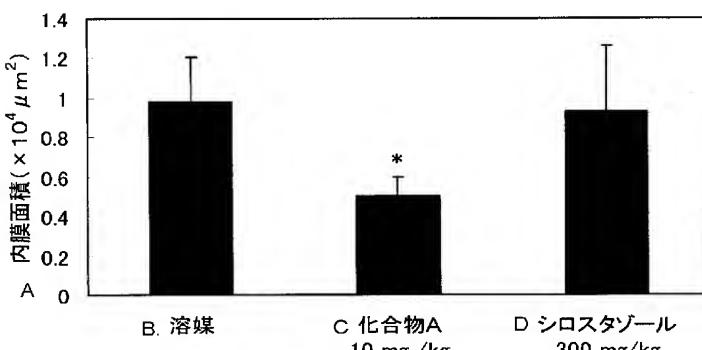
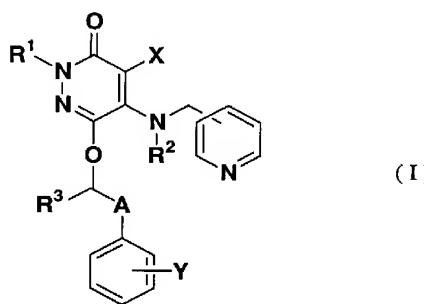
特願2004-032551 2004年2月9日 (09.02.2004) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日産化
学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町3丁
目7番地1 Tokyo (JP). 大正製薬株式会社 (TAISHO
PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633
東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).(74) 代理人: 泉名 謙治, 外 (SENMYO, Kenji et al.); 〒
1010042 東京都千代田区神田東松下町38番地 烏本
鋼業ビル Tokyo (JP).(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

/統葉有/

(54) Title: DRUG FOR INHIBITING VASCULAR INTIMAL HYPERPLASIA

(54) 発明の名称: 血管内膜肥厚抑制薬



A..... INTIMAL AREA
B.... SOLVENT
C... COMPOUND A
D... CILOSTAZOL

(57) Abstract: A drug for inhibiting vascular intimal hyperplasia which is effective in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and stent placement in a blood vessel or effective in treatments for the progress thereof. The drug for inhibiting vascular intimal hyperplasia contains either a 3(2H)-pyridazinone compound represented by the formula (I): (wherein R¹, R², and R³ each independently represents hydrogen or C₁₋₆ alkyl; X represents halogeno, cyano, or hydrogen; Y represents halogeno, trifluoromethyl, or hydrogen; and A represents optionally hydroxylated C₁₋₈ alkylene) or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 及びステントの血管内留置後の再狭窄予防、進展の治療に有効な血管内膜肥厚抑制薬の提供。式 (I) [式中、R¹、R² および R³ はそれぞれ独立して、水素原子又は C₁₋₆ アルキル基を、X はハロゲン原子、シアノ又は水素原子を、Y はハロゲン原子、トリフルオロメチル又は水素原子を、A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1~8 のアルキレンを示す。] で表される 3(2H)-ピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩を含む血管内膜肥厚抑制薬。

WO 2005/074938 A1



BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

血管内膜肥厚抑制薬

技術分野

[0001] 本発明は、ピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含む血管内膜肥厚抑制薬に関する。

背景技術

[0002] 心筋梗塞や狭心症は、その発生機序として動脈硬化性内膜肥厚による冠状動脈狭窄が主な原因の一つと考えられている。一方、近年冠状動脈内膜肥厚による狭窄部の拡大のために経皮的冠動脈形成術(PTCA)が広く行われており、さらにステントの血管内留置が行われつつある。しかしながら、このようなPTCAあるいはステントの血管内留置を行った場合、血管内皮細胞が剥離され、血管平滑筋細胞の増殖を伴う内膜肥厚によって再閉塞することがあり、医療上の大きな課題となっている。したがって、血管内膜肥厚を特異的に抑制する安全性の高い薬剤は、動脈硬化性疾患の予防や治療のみならず、PTCAやステントの血管内留置後の再狭窄予防に有用な薬剤として期待されている。

[0003] ピリダジノン化合物又はその塩は、優れた血小板凝集阻害作用、強心作用、血管拡張作用、抗SRS-A(Slow Reacting Substances of Anaphylaxis)作用、トロンボキサンA₂合成酵素阻害作用、脊柱管狭窄症治療作用、勃起不全治療作用、血管新生促進作用及び血管新生作用増強作用等を有することが知られており抗血小板剤等として期待される薬物である(例えば、特許文献1～6参照)。

しかしながら、該ピリダジノン化合物が血管内膜肥厚に対してどのような効果を持つかについては報告がない。一方、血管内膜肥厚に対する治療法は様々であり、薬物療法も確立した治療法の一つではあるが、更に優れた薬物療法が待ち望まれている。

特許文献1:特公平7-107055号公報

特許文献2:特開平7-252237号公報

特許文献3:特開平7-285869号公報

特許文献4: WO99/11268号公報

特許文献5: WO00/12091号公報

特許文献6: WO00/33845号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

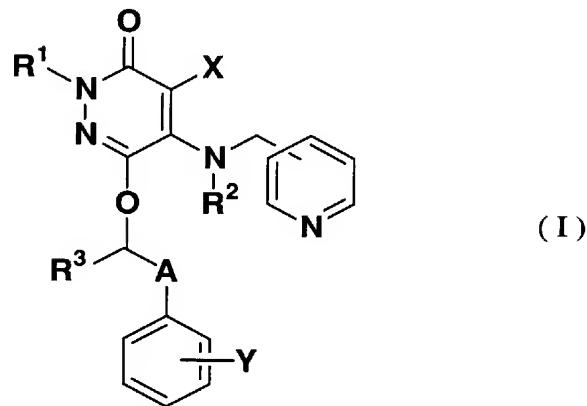
[0004] 本発明の目的は優れた血管内膜肥厚抑制薬を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、種々研究を重ねた結果、下記式(I)で表わされるピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩が血管内膜肥厚に対して優れた抑制効果を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0006] すなわち、本発明は、式(I)で表される3(2H)-ピリダジノン化合物又は薬理学的に許容し得るその塩を有効成分とする血管内膜肥厚抑制薬を提供する。

[化1]



[式中、R¹、R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を、Xはハロゲン原子、シアノ又は水素原子を、Yはハロゲン原子、トリフルオロメチル又は水素原子を、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキレンを示す。]

[0007] 本発明の血管内膜肥厚抑制薬は、式(I)において、好ましくは、R¹およびR²は水素原子、R³は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基、Xはハロゲン原子、Yはハロゲ

ン原子又は水素原子、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキレンであるピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩であるのが好適である。

[0008] 本発明の式(I)で表されるピリダジノン化合物の血管内膜肥厚抑制薬において、特に好ましい例は、4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、又は4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである。

発明の効果

[0009] 本発明によりピリダジノン化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩を含む新規な血管内膜肥厚抑制薬が提供される。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図1は、試験例1の結果を示す。化合物Aを10mg/kg、シロスタゾールを300mg/kg経口投与したときの内膜面積を示す。*は、溶媒群を対照としてDunnett検定を行った結果、p<0.05で有意差があったことを示す。

[図2]図2は、試験例1の結果を示す。化合物Aを10mg/kg、シロスタゾールを300mg/kg経口投与したときのI/M比を示す。*は、溶媒群を対照としてDunnett検定を行った結果、p<0.05で有意差があったことを示す。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 以下に、本発明の血管内膜肥厚抑制薬に係る上記式(I)で表されるピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩について説明する。

上記式(I)において、R¹、R²、R³における炭素数1～6のアルキル基は、直鎖状でも分岐鎖状でもよい。具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

好ましいR¹およびR²としては、それぞれ、水素原子が挙げられ、好ましいR³としては、水素原子および炭素数1～4のアルキル基が挙げられる。

R³における炭素数1～4のアルキル基としては、具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等が挙げられる。さらに好ましいR³としては、水素原子が挙げられる。

X、Yにおけるハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。好ましいXとしては、ハロゲン原子が挙げられ、好ましいYとしては、ハロゲン原子および水素原子が挙げられる。

Aにおける水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキレンとは、直鎖状でも分岐鎖状でもよく、具体的には、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、2, 2-ジメチルエチレン、2, 2-ジエチルエチレン、2, 2-ジ-n-プロピルエチレン、ヒドロキシメチレン、1-ヒドロキシエチレン、2-ヒドロキシエチレン、3-ヒドロキシプロピレン等が挙げられる。

好ましいAとして、水酸基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキレンが挙げられる。

式(I)において、メチレン基とピリジン環の結合位置は特に限定されないが、ピリジン環の窒素原子に対して3位であるのが好ましい。

また、Yはベンゼン環上のいずれの位置で置換されていてもよいが、好ましくは4位である。

特に、式(I)において、R¹およびR²が水素原子、R³が水素原子又は炭素数1～4のアルキル、Xがハロゲン原子、Yがハロゲン原子又は水素原子、Aが水酸基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキレンであるピリダジノン化合物が好ましい。

好ましい化合物として、4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンおよびその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

[0012] 本発明において、ピリダジノン化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、例えば、無機酸との塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩等)、有機酸との塩(酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、スマール酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩等)等が挙げられる。これらの塩は、ピリダジノン化合物(I)から、既知の手段により製造することができる。

[0013] 本発明におけるピリダジノン化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩には、立体および光学異性体も包含される。これらのピリダジノン化合物(I)およびその薬

理学的に許容される塩は既知の化合物であり、低毒性であることが知られている。当該化合物は、例えば、特公平7-107055号公報、米国特許5314883号公報、欧州特許482208号公開公報、特開平7-252237号公報、米国特許5750523号公報、欧州特許742211号公開公報に開示の方法等により製造することができる。

[0014] 本発明のピリダジノン化合物(I)及びその薬理学的に許容される塩は、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ウサギ、マウス、ラット等の哺乳動物に対して、優れた血管内膜肥厚抑制効果を有する。

[0015] 本発明に係るピリダジノン化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、体重、症状の程度によって適宜選択すればよい。通常、ヒト成人に対しては0.001mg～5g／日、好ましくは0.005～1000mg／日であり、これを1日あたり1回又は数回に分けて投与する。

本発明に係るピリダジノン化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩の投与形態としては、注射剤(皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤、点眼剤、点鼻剤等による非経口投与、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、トローチ剤、チュウアブル剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与、又は薬剤浸漬血管ステントもしくは薬剤を徐々に局所に送達する他のデバイスによる薬物の局所送達方法を挙げることができる。

[0016] 本発明に係るピリダジノン化合物(I)又はその薬理学的に許容される塩は製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。

経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、トローチ剤、チュウアブル剤は、賦形剤(例えば、白糖、乳糖、ブドウ糖、でんぶん、マンニット等)、結合剤(例えば、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、崩壊剤(例えば、でんぶん、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール等)、滑沢剤(例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シリカ等)、潤滑剤(例えば、ラウリル酸ナトリウム、グリセロール等)等を使用して常套手段により調製される。

また、経口投与用製剤に有機酸を添加することで、溶出性、吸収性を改善することができる。有機酸としては、クエン酸、コハク酸、マレイン酸、フマール酸、リンゴ酸、

酒石酸等が挙げられる。

[0017] 更に、注射剤、エアゾール剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤、点眼剤、点鼻剤等は、活性成分の溶剤(例えば、水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール等)、界面活性剤(例えば、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン等)、懸濁剤(例えば、カルボキシメチルナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類等)、保存剤(例えば、パラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等)等を使用して常套手段により調製される。坐剤は、例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ココナット油等を使用して常套手段により調製される。経皮吸収型製剤である軟膏には、例えば、白色ワセリン、流動パラフィン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等が用いられる。

実施例

[0018] 以下、本発明を詳細に説明するため試験例および実施例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

下記の試験例及び実施例では、常法に従って製造された化合物A(4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン塩酸塩)を使用した。

[0019] 試験例1

ラット大腿動脈内膜肥厚に対する化合物Aの効果

1. 光増感反応による内膜肥厚作製方法

ペントバルビタールの腹腔内投与(50mg／mL／kg)による麻酔下、ウイスターラットの左頸静脈にカテーテルを留置、左大腿動脈を剥離後に超音波パルスドップラー血流計のプルーブを装着した。緑色光(540nm、80万ルクス)をプルーブ装着部上部に動脈より5mm離して照射した。照射開始10分後、血流の安定を確認した後、ローズベンガル15mg／mL／kgを左頸静脈内に投与し血管内皮を障害後、術部を縫合した。

2. 群分けと薬物投与

群分けは順番に溶媒群(9匹)、化合物A10mg/kg投与群(10匹)、シロシタゾール300mg/kg投与群(10匹)とした。薬物は、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させ5mL/kgの投与量になるように調整し、手術当日は術後覚醒を確認したのち経口投与した。その後は1日1回午前中に3週間連続経口投与した。

3. 評価方法

手術3週間後、麻酔下に左大腿動脈を露出し、左心室から生理食塩水を75~90mmHgの灌流圧にて灌流し血液を除去後、1%パラホルムアルデヒドと2%グルタルアルデヒド含有リン酸緩衛生理食塩水(PBS液)により左大腿動脈を灌流固定し摘出した。対照として傷害していない右大腿動脈も摘出した。摘出した大腿動脈切片は10%中性ホルマリン緩衝液中に保存した。大腿動脈病理標本は連続切片にて0.5mm間隔で作製した。染色はヘマトキシリン・エオジン(HE)染色とした。内膜肥厚の指標として、コンピューター画像解析装置により大腿動脈横断切片の中膜部及び内膜部の面積を測定し、中膜面積/内膜面積比(I/M比)を算出した。

4. 統計処理

得られた結果は平均値±標準誤差で表した。内膜部面積及びI/M比は、Bartlett t法による各群の分散の均一性の検定を行い、その結果分散が均一の場合には一元配置法による分散分析を行った後、Dunnett法を用いて、溶媒群と各薬物群との平均値の差の検定を行った。分散が均一でない場合には、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、有意差があれば溶媒群と各薬物群の平均順位の差について、Dunnett型の検定を行った。p<0.05(両側)を統計上有意とした。

[0020] 結果

結果を図1に示す。化合物Aは10mg/kgの経口投与で内膜部面積及びI/M比を有意に低下させ、内膜肥厚抑制作用を示すことが明らかとなった。また、シロスタゾールの300mg/kgにおいて作用は認められなかった。

[0021] 実施例1(錠剤)

化合物A 10g、乳糖 20g、澱粉 5g、ステアリン酸マグネシウム 0.1g及びカルボキシメチルセルロースカルシウム 7gの合計 42.1gを常法により混

合した後、1錠中に50mgの化合物Aを含有する糖衣錠とした。

[0022] 実施例2(錠剤)

主薬として化合物A10. 0mg、有機酸としてクエン酸を5. 0mg、賦形剤として乳糖を123. 0mg、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを4. 0mg、崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウムを7. 0mg、及び滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを1. 0mg含有する錠剤を調製した。

[0023] 実施例3(カプセル剤)

化合物A10g、乳糖20g、微結晶セルロース10g、及びステアリン酸マグネシウム1gの合計41gを常法により混合した後、ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に50mgの化合物Aを含有するカプセル剤とした。

[0024] 実施例4(エアゾール懸濁液)

下記成分(A)を混合し、得られた混合液をバルブを備えた容器に仕込み、これに對して下記噴射剤(B)を20°Cで約2. 46～2. 81mg/cm²ゲージ圧までバルブノズルから圧入り、エアゾール懸濁液とした。

(A)－化合物A 0. 25質量%、ミリスチン酸イソプロピル0. 10質量%、エタノール26. 40質量%、

(B)－1, 2-ジクロロテトラフルオロエタンと1-クロロペンタフルオロエタンとの60:40(質量比)の混合物73. 25質量%

産業上の利用可能性

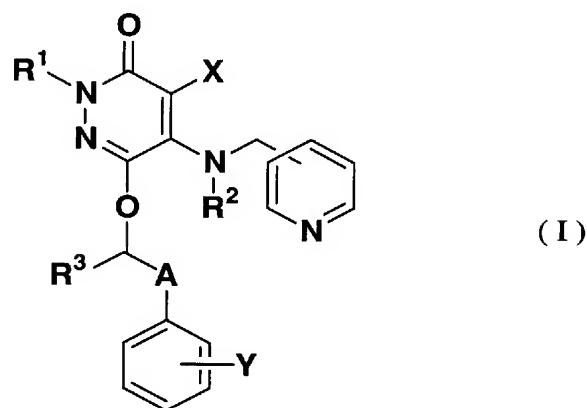
[0025] ピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含む新規な血管内膜肥厚抑制薬が提供される。

なお、本出願の優先権主張の基礎となる日本特許願2004-32551号(2004年2月9日に日本特許庁に出願)の全明細書の内容をここに引用し、本発明の明細書の開示として、取り入れるものである。

請求の範囲

[1] 式(I)で表される3(2H)-ピリダジノン化合物又はその薬理学的に許容される塩を含む血管内膜肥厚抑制薬。

[化1]



[式中、R¹、R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を、Xはハロゲン原子、シアノ又は水素原子を、Yはハロゲン原子、トリフルオロメチル又は水素原子を、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキレンを示す。]

[2] 式(I)で表される化合物が、式(I)において、R¹およびR²は水素原子、R³は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基、Xはハロゲン原子、Yはハロゲン原子又は水素原子、Aは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～5のアルキレンである請求項1に記載の血管内膜肥厚抑制薬。

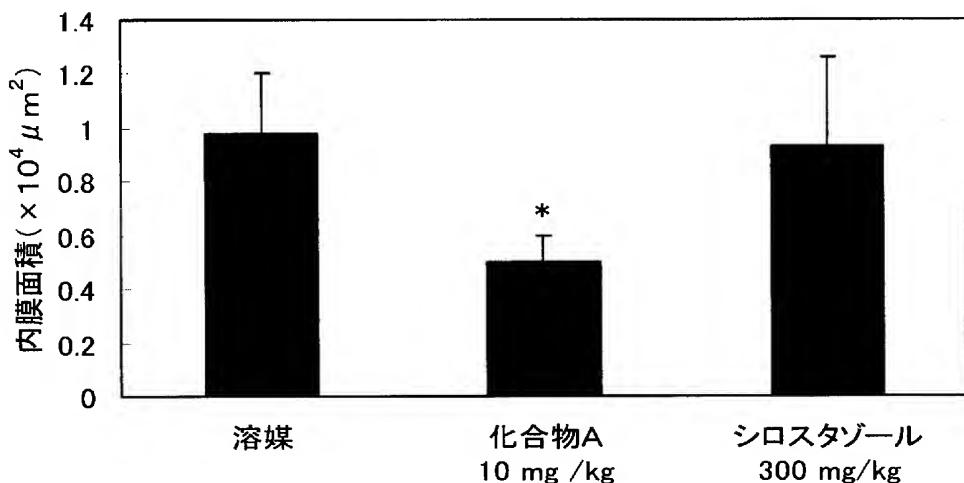
[3] 式(I)で表される化合物が、4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン又は4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである請求項1に記載の血管内膜肥厚抑制薬。

[4] 薬理学的に許容される塩が、有機酸塩又は無機酸塩である請求項1、2又は3に記載の血管内膜肥厚抑制薬。

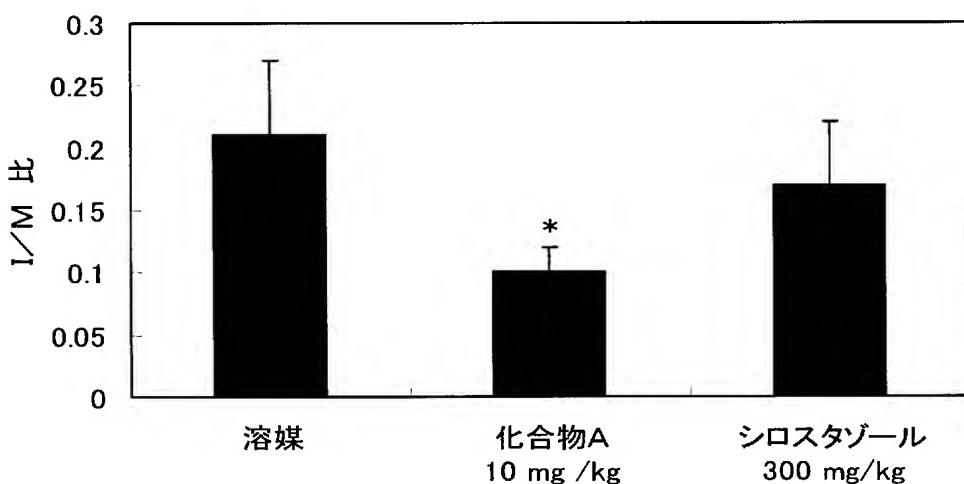
[5] 薬理学的に許容される塩が、塩酸塩である請求項1、2又は3に記載の血管内膜肥

抑制薬。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2005/001518
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K31/501, A61P9/00, 9/10//C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D401/00-421/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 91/16314 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 31 October, 1991 (31.10.91), Claims; examples & AU 9176511 A & EP 482208 A1 & ZA 9103134 A & US 5202323 A & US 5314883 A & US 5318968 A	1-5
Y	JP 7-252237 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 03 October, 1995 (03.10.95), Claims; examples & WO 95/19969 A1 & AU 9514663 A & FI 9602957 A & NO 9603095 A & EP 742211 A1 & CN 1138852 A & KR 97700658 A & US 5750523 A & US 5856327 A	1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 24 March, 2005 (24.03.05)	Date of mailing of the international search report 12 April, 2005 (12.04.05)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2005/001518
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/33845 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 15 June, 2000 (15.06.00), Full text & AU 200014131 A & NO 200102616 A & EP 1157694 A1 & KR 2001081067 A & CN 1329492 A & MX 2001005701 A1 & NZ 512754 A & ZA 200105429 A	1-5
Y	JP 9-157258 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 June, 1997 (17.06.97), Claims; examples; Pharmacological Test; Par. Nos. [0025] to [0037] & WO 97/12869 A1 & AU 9671457 A & EP 796248 A1 & BR 9605988 A & MX 9704145 A1 & KR 98700281 A & US 6143763 A	1-5
Y	Kenji UEHARA, Masao KIMURA, "Phosphodiesterase 3 Sogaizai no Kodomyaku Koka Sayo, The Cell, 1998, 30(5), pages 197 to 200, particularly, 1.PDE3 Sogaizai to Kokesshoban Sayo Oyobi 2.PDE3 Sogaizai to Kekkan Naimaku Hiko Yokusei Sayo no Ko	1-5
Y	Mitsugu HACHISU et al., "Sentakuteki Phosphodiesterase III Sogaizai Amrinone ni yoru Rat Keidomyaku Shinsei Naimaku Hiko Yokusei Sayo", Folia Pharmacol.Jpn., 1998, 122, pages 267 to 274, full text	1-5
Y	KIMURA, Y. et al., Summary of Cilostazol, a PDE III Inhibitor., Jpn.J.Pharmacol., 2001, 85(Suppl. 1), No.S36-1	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/501, A61P9/00, 9/10 // C07D401/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D401/00-421/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), CAplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), JSTPLUS (JOIS), JMEDPLUS (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 91/16314 A1(日産化学工業株式会社) 1991. 10. 31, 請求の範囲, 実施例, & AU 9176511 A & EP 482208 A1 & ZA 9103134 A & US 5202323 A & US 5314883 A & US 5318968 A	1-5
Y	JP 7-252237 A(日産化学工業株式会社) 1995. 10. 03, 請求の範囲, 実施例, & WO 95/19969 A1 & AU 9514663 A & FI 9602957 A & NO 9603095 A & EP 742211 A1 & CN 1138852 A & KR 97700658 A & US 5750523 A & US 5856327 A	1-5

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 03. 2005

国際調査報告の発送日 12. 4. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英則

4C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	WO 00/33845 A1(日産化学工業株式会社) 2000.06.15, 全文, & AU 200014131 A & NO 200102616 A & EP 1157694 A1 & KR 2001081067 A & CN 1329492 A & MX 2001005701 A1 & NZ 512754 A & ZA 200105429 A	1-5
Y	JP 9-157258 A(大塚製薬株式会社) 1997.06.17, 請求の範囲, 実施例, 薬理試験, 【0025】-【0037】, & WO 97/12869 A1 & AU 9671457 A & EP 796248 A1 & BR 9605988 A & MX 9704145 A1 & KR 98700281 A & US 6143763 A	1-5
Y	上原 憲二, 木村 征夫, ホスホジエステラーゼ3阻害剤の抗動脈硬化作用, 細胞, 1998, 30(5), pp. 197-200, 特に1. PDE3阻害剤と抗血小板作用及び2. PDE3阻害剤と血管内膜肥厚抑制作用の項	1-5
Y	蜂須 貢ら, 選択的ホスホジエステラーゼIII阻害剤アムリノンによるラット頸動脈新生内膜肥厚抑制作用, 日薬理誌, 1998, 112, pp. 267-274, 全文	1-5
Y	KIMURA, Y., et al., Summary of Cilostazol, a PDE III Inhibitor., Jpn. J. Pharmacol., 2001, 85(Suppl. 1), no. S36-1	1-5